

Détermination de la Structure Cristalline et de la Configuration Absolue d'un Dérivé de l'Usambarensine

PAR O. DIDEBERG ET L. DUPONT

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

ET L. ANGENOT

Laboratoire de Pharmacognosie, Institut de Pharmacie, Université de Liège, rue Fusch 5, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 18 décembre 1974, accepté le 23 janvier 1975)

Usambarensine is a bisindolic alkaloid found in the bark of *Strychnos usambarensis* roots. The crystal and molecular structure of usambarensine.2HBr.2H₂O has been solved by direct methods. The crystals are monoclinic, space group *P*2₁ with *a*=10.977, *b*=9.663, *c*=13.525 Å and β =94.06°; *Z*=2. 2531 intensities were measured with a Hilger-Watts four-circle diffractometer. Refinement of the parameters was carried out with 2459 reflexions. The final *R* value is 4.0%. The absolute configuration of the molecule, determined by X-ray anomalous scattering, confirms the 3 α *cis* (11 α *cis*, IUPAC) assigned earlier by spectral, chromatographic and biogenetic data.

Introduction

L'usambarensine (C₂₉H₂₈N₄) est un alcaloïde bis-indolique extrait des écorces de racines de *Strychnos usambarensis* Gilg. (Loganiaceae). À l'aide des spectres de masse, ultraviolet, infrarouge et r.m.n., ainsi que de considérations biogénétiques, la formule reprise Fig. 1 a été proposée (Angenot & Bisset, 1971). À l'époque,

la stéréochimie 3 β *cis* (11 β *cis*, IUPAC) avait été suggérée par analogie avec la quasi totalité des alcaloïdes du type yohimbane ou corynane. Récemment, suite à des analyses supplémentaires et à la construction des modèles moléculaires, la stéréochimie 3 α *cis* (11 α *cis*, IUPAC) s'avéra plus vraisemblable (Angenot, 1973). Afin de confirmer cette seconde hypothèse, nous avons déterminé la configuration absolue d'un dérivé de l'usambarensine: C₂₉H₂₈N₄.2HBr.2H₂O.

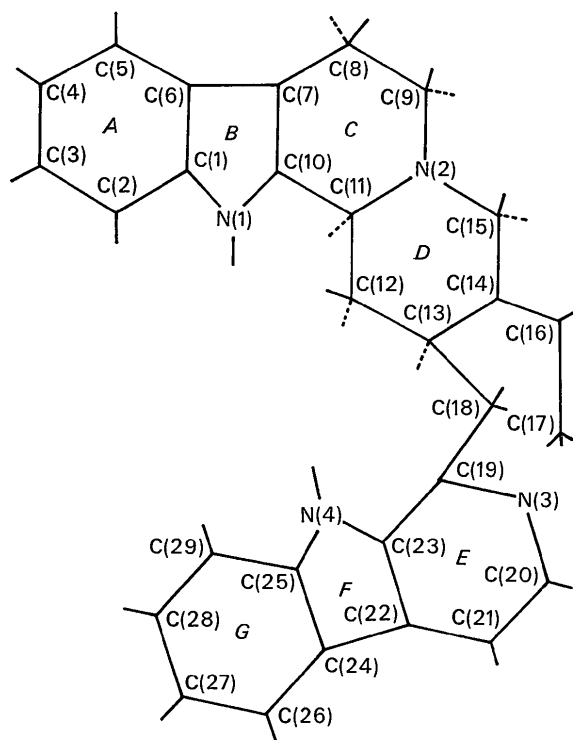


Fig. 1. Formule de l'usambarensine.

Partie expérimentale

Des cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution éthanolique. Le spécimen retenu pour l'étude mesurait 0.2 × 0.2 × 0.3 mm. Les principales données cristallographiques sont reprises dans le Tableau 1. Les intensités ont été collectées au moyen d'un diffractomètre à quatre cercles Hilger-Watts. Parmi les 2531 réflexions indépendantes mesurées, 72 sont considérées comme inobservées [$2\sigma(I) > I$]. Les corrections de Lorentz et de polarisation ont été appliquées.

Tableau 1. Données cristallographiques

C ₂₉ H ₂₈ N ₄ .2HBr.2H ₂ O	<i>Z</i> = 2
<i>P</i> 2 ₁	<i>d</i> _{calc} = 1,46 g cm ⁻³
<i>a</i> = 10,977 (3) Å	<i>M</i> = 630,46
<i>b</i> = 9,663 (3)	<i>F</i> (000) = 318
<i>c</i> = 13,525 (4)	λ = 1,5418 Å
β = 94,06°	μ = 42.51 cm ⁻¹

Résolution et affinement de la structure

Les positions des deux atomes de brome, ainsi que huit atomes de carbone, ont été déterminées à partir de la carte des *E_h* correspondant à la solution la plus probable fournie par *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971). À partir de ce modèle, une série-différence

a mis en évidence les autres atomes non hydrogène ainsi que deux molécules d'eau. L'affinement des coordonnées de tous les atomes et leurs facteurs de température, a été poursuivi jusqu'au facteur R égal à 16%. Puis quelques cycles avec les facteurs de température anisotrope donne R : 8,8%. A ce stade, une série ($F_o - F_c$) ne permet pas de trouver les positions des atomes d'hydrogène.

Nous avons alors calculé celles-ci pour l'usambarensine en prenant les distances C-H, N-H et les angles C-N-H, C-C-H et H-C-H de la littérature. Les quatre hydrogènes des molécules d'eau ont été fixés en tenant compte des distances entre les atomes N, O et Br, de telle sorte que le modèle ainsi construit soit cohérent. Ce modèle permet de placer les deux hydrogènes provenant de l'acide; il se fixe sur N(2) et N(3). Plus de détails sont donnés plus loin, lors de l'examen des distances intermoléculaires.

L'affinement a été poursuivi, jusqu'à un facteur R de 4,0%.* Les valeurs des paramètres en fin d'affine-

ment sont données dans les Tableaux 2, 3 et 4. La numérotation arbitraire des atomes est indiquée dans la Fig. 2. L'approximation utilisée pour l'affinement des paramètres est celle des blocs diagonaux (9×9). La fonction que l'on minimise est $\sum w(F_o - F_c)^2$, pondéré suivant le schéma de Cruickshank (1961): $w = (a + F_o + cF_o^2)^{-1}$ avec $a = 2F_o^{\text{min}}$ et $c = 2/F_o^{\text{max}}$.

Tableau 2. Comparaison des paires de Bijvoet

hkl	$I_{hkl}/I_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}$	$ F^c(+) ^2/ F^c(-) ^2$
112	1,09	1,08
$11\bar{2}$	1,04	1,06
$11\bar{4}$	0,93	0,92
323	0,98	0,93
327	0,93	0,93
133	1,20	1,20
$43\bar{2}$	0,90	0,89
$33\bar{1}$	1,08	1,08
140	1,06	1,06
051	0,91	0,91

Les calculs ont été effectués avec l'ordinateur IBM 370/158 du Centre de Calcul de l'Université de Liège, au moyen des programmes d'Ahmed, Hall, Pippy & Huber (1966). Les facteurs de diffusion sont ceux proposés par Hanson, Herman, Lea & Skillman (1964).

* Les facteurs de structure sont déposés à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30898: 19 pp., 1 microfiche). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 3. Coordonnées et paramètres d'agitation thermique des atomes non-hydrogène

	x	y	z	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
C(1)	12694 (5)	-3014 (6)	3403 (4)	51 (5)	101 (5)	46 (3)	5 (7)	4 (6)	14 (9)
C(2)	13071 (6)	-4379 (7)	3290 (5)	113 (6)	105 (7)	61 (4)	6 (8)	-9 (7)	58 (11)
C(3)	14308 (7)	-4656 (8)	3400 (5)	130 (7)	152 (9)	65 (4)	5 (10)	8 (8)	116 (14)
C(4)	15162 (6)	-3589 (9)	3601 (4)	70 (6)	200 (11)	51 (3)	10 (11)	17 (7)	107 (16)
C(5)	14797 (5)	-2234 (8)	3692 (4)	56 (5)	160 (9)	51 (3)	18 (9)	6 (6)	33 (11)
C(6)	13549 (5)	-1934 (6)	3606 (3)	62 (5)	109 (6)	36 (2)	26 (6)	10 (5)	20 (9)
C(7)	12818 (5)	-689 (6)	3642 (4)	48 (5)	111 (6)	33 (3)	10 (6)	7 (5)	7 (9)
C(8)	13184 (5)	788 (6)	3809 (4)	51 (4)	104 (6)	55 (3)	3 (7)	5 (6)	-21 (8)
C(9)	12144 (5)	1712 (6)	3420 (4)	76 (5)	79 (6)	65 (3)	19 (7)	0 (6)	-20 (8)
C(10)	11633 (4)	-1072 (6)	3485 (3)	50 (4)	85 (5)	39 (2)	12 (6)	-2 (5)	6 (8)
C(11)	10528 (5)	-172 (5)	3455 (4)	54 (4)	73 (5)	39 (2)	-2 (6)	-4 (5)	3 (7)
C(12)	9807 (5)	-110 (5)	2440 (4)	54 (5)	93 (6)	41 (2)	-11 (6)	-9 (5)	36 (8)
C(13)	8566 (4)	618 (5)	2546 (3)	54 (4)	83 (5)	36 (2)	0 (6)	-7 (5)	11 (8)
C(14)	8711 (5)	1713 (6)	3339 (3)	60 (5)	86 (5)	38 (2)	-1 (6)	-4 (5)	9 (8)
C(15)	9966 (5)	2353 (5)	3459 (4)	72 (5)	73 (5)	51 (3)	-6 (6)	-4 (6)	12 (8)
C(16)	7851 (5)	2115 (7)	3939 (4)	73 (6)	131 (7)	41 (3)	-16 (7)	15 (6)	6 (10)
C(17)	6574 (6)	1590 (9)	3908 (5)	75 (6)	179 (10)	61 (3)	-17 (11)	38 (7)	23 (14)
C(18)	8148 (5)	1211 (6)	1516 (3)	55 (5)	97 (5)	36 (2)	5 (6)	-1 (5)	17 (8)
C(19)	6845 (4)	1678 (5)	1433 (3)	70 (4)	86 (5)	29 (2)	5 (6)	7 (5)	22 (8)
C(20)	5449 (5)	3574 (5)	1382 (4)	69 (6)	83 (6)	55 (3)	5 (7)	12 (6)	20 (8)
C(21)	4420 (5)	2733 (6)	1251 (4)	60 (5)	96 (6)	55 (3)	4 (7)	21 (6)	35 (9)
C(22)	4631 (4)	1318 (6)	1206 (3)	69 (4)	88 (6)	34 (2)	12 (7)	1 (4)	14 (8)
C(23)	5839 (4)	792 (5)	1317 (3)	67 (4)	79 (5)	23 (2)	2 (6)	6 (5)	22 (7)
C(24)	3850 (5)	130 (6)	1080 (4)	66 (6)	110 (6)	34 (3)	3 (7)	13 (5)	1 (9)
C(25)	4611 (4)	-1036 (6)	1128 (3)	84 (4)	94 (6)	31 (2)	-1 (6)	1 (5)	-11 (9)
C(26)	2578 (5)	-52 (7)	911 (4)	70 (5)	121 (7)	46 (3)	-6 (7)	9 (5)	-9 (10)
C(27)	2139 (5)	-1388 (7)	838 (4)	77 (5)	138 (8)	49 (3)	-23 (8)	20 (6)	-57 (11)
C(28)	2912 (6)	-2536 (7)	917 (4)	104 (7)	122 (7)	44 (3)	-10 (7)	15 (7)	-61 (12)
C(29)	4154 (6)	-2377 (6)	1067 (4)	80 (6)	98 (6)	39 (3)	4 (7)	-1 (6)	-20 (10)
N(1)	11538 (4)	-2477 (5)	3325 (3)	59 (4)	84 (5)	60 (3)	13 (6)	-7 (5)	13 (7)
N(2)	10936 (4)	1273 (5)	3771 (3)	58 (3)	80 (4)	42 (2)	-1 (6)	-7 (4)	-8 (7)
N(3)	6593 (4)	3038 (5)	1467 (3)	64 (4)	89 (5)	40 (2)	-7 (5)	10 (5)	11 (7)
N(4)	5832 (4)	-616 (5)	1274 (3)	76 (4)	77 (4)	44 (2)	-1 (5)	0 (5)	8 (7)
O(1)	8437 (4)	4980 (5)	1714 (3)	81 (4)	113 (5)	64 (2)	-28 (6)	8 (5)	1 (7)
O(2)	7778 (5)	-2329 (5)	1011 (4)	151 (6)	136 (6)	84 (3)	49 (7)	69 (7)	129 (10)
BR(-1)	8772 (1)	6428 (0)	3873 (0)	95 (1)	239 (1)	42 (1)	-11 (1)	13 (1)	-109 (2)
BR(-2)	1023 (1)	3815 (1)	993 (1)	79 (1)	142 (1)	66 (1)	11 (1)	21 (1)	11 (1)

Configuration absolue

La composante $\Delta f''$ des atomes de Br étant non négligeable pour la radiation du cuivre, la configuration absolue de la molécule est fixée sans ambiguïté.

Dans le Tableau 2, nous reprenons les valeurs théoriques et expérimentales pour dix réflexions où les écarts observés pour les deux configurations sont importants.

Résultats et discussion

La Fig. 3 nous montre la structure de la molécule. Elle correspond à la formule proposée. Les coordonnées

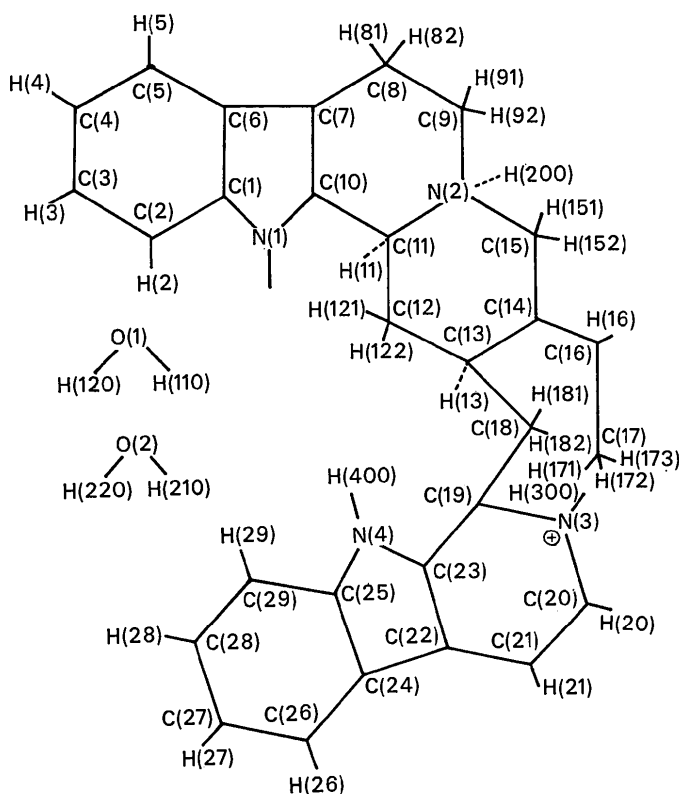


Fig. 2. Numérotation des atomes.

Tableau 4. Coordonnées des atomes H

	X	Y	Z
H(2)	1241	-529	312
H(3)	1470	-570	329
H(4)	1614	-381	369
H(5)	1543	-143	381
H(81)	1335	97	459
H(82)	1400	103	343
H(91)	1232	277	362
H(92)	1207	166	259
H(11)	985	-64	393
H(121)	965	-119	217
H(122)	1034	41	193
H(13)	790	-16	274
H(151)	1020	280	274
H(152)	996	315	400
H(16)	820	278	453
H(171)	609	201	451
H(172)	608	185	321
H(173)	654	44	398
H(181)	877	203	136
H(182)	828	36	96
H(20)	533	466	143
H(21)	349	306	118
H(26)	198	79	85
H(27)	117	-159	68
H(28)	248	-361	85
H(29)	475	-334	110
H(100)	1062	-296	314
H(200)	1108	126	457
H(300)	738	372	161
H(400)	648	-150	138
H(110)	854	536	234
H(120)	916	463	153
H(210)	800	-322	122
H(220)	815	-205	44

des atomes sont reprises dans les Tableaux 3 et 4. Les longueurs et les angles de liaison ont été reportés sur les Figs. 4 et 5. Nous soulignerons l'allongement des liaisons C-N(2), par rapport aux valeurs trouvées pour la réserpine (Karle & Karle, 1968) [N(2)-C(9)=1,453, N(2)-C(15)=1,462 et N(2)-C(11)=1,495 Å]. Ceci est en accord avec l'hypothèse que l'azote a fixé un proton. De plus, il est tétraédrique. Les liaisons C(19)-N(3) et C(20)-N(3) ont un caractère partiel de liaison double. Les angles de torsion pour les cycles C et D sont repris dans la Fig. 6, les autres cycles sont considérés comme plan. Le cycle C a la forme demi-chaîse, tandis que le cycle D a la forme croisée ou twist. Les angles de tor-

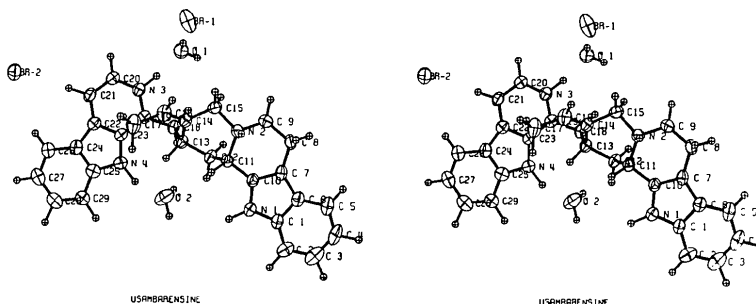


Fig. 3. Vue stéréoscopique de la molécule.

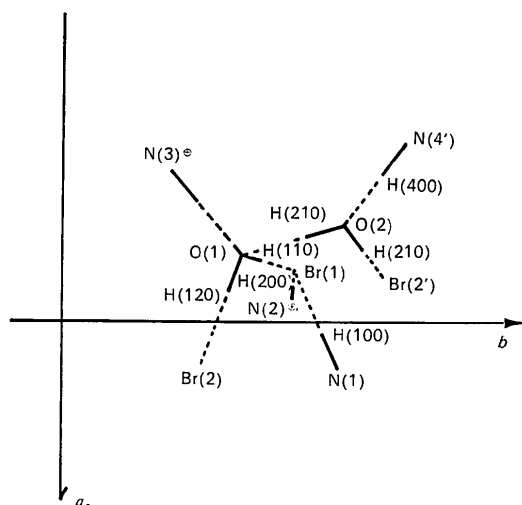


Fig. 8. Vue partielle des liaisons intermoléculaires.

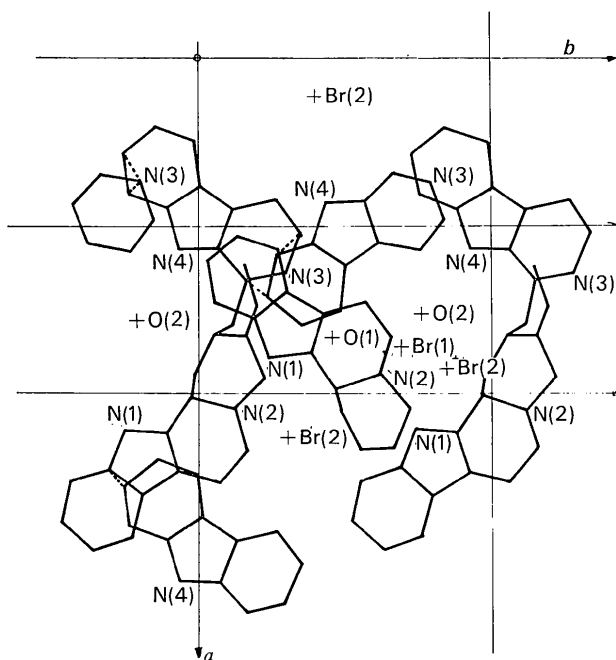


Fig. 9. Vue partielle de l'empilement moléculaire.

Les auteurs remercient MM les Professeurs H. Bras-seur, J. Toussaint, A. Denoël et C. L. Lapière pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Tableau 5. Angles entre plans

Plan 1	Plan 2	Angle
C	D	32,67°
ABC	C(13)-C(18)-C(19)	76,68
EFG	C(13)-C(18)-C(19)	79,42
ABC	EFG	3,87

Tableau 6. Distances intermoléculaires inférieures à 3,5 Å

Notations des positions: C(1)-C(28) 1/1,0,0 signifie que C(1) se trouve dans la position équivalente 1, C(28) dans la position équivalente 1 mais traduite d'une maille dans le sens x. Les positions équivalentes sont: (1) x, y, z ; (2) $\bar{x}, \frac{1}{2} + y, \bar{z}$.

C(1)-C(28)	1/1,0,0	3,42 Å
C(19)-C(28)	2/1,0,0	3,30
C(20)-C(25)	2/1,0,0	3,41
C(20)-C(29)	2/1,0,0	3,50
C(28)-N(3)	2/1,1,0	3,35
C(29)-N(3)	2/1,1,0	3,49
N(1)-BR(1)	1/0,1,0	3,37
N(2)-BR(1)	2/2,1,1	3,18
N(3)-O(1)	1/0,0,0	2,76
N(4)-O(2)	1/0,0,0	2,75
O(1)-BR(1)	1/0,0,0	3,23
O(1)-O(2)	1/0,1,0	2,84
O(1)-BR(2)	1/1,0,0	3,27
O(2)-BR(2)	2/1,1,0	3,29

Références

- AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 System, National Research Council, Ottawa.
- ANGENOT, L. (1973). Thèse de doctorat en Sciences pharmaceutiques, Liège. Univ. Microfilms, Ann Arbor, Michigan, n° 74-11, 338.
- ANGENOT, L. & BISSET, N. G. (1971). *J. Pharm. Belg.* **26**, 585-588.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1961). *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*, édité par R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON & J. C. SPEAKMAN. Oxford: Pergamon Press.
- GERMAIN, G. MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368-376.
- HANSON, H. P., HERMAN, F., LEA, J. D. & SKILLMAN, S. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1040-1044.
- IRIE, H., ISHIZUKA, K., KAWASHIMA, S., MASAKI, N., OSAKI, K., SHINGU, T. & UYEO, S. (1972). *Chem. Commun.* p. 871.
- KARLE, I. L. & KARLE, J. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 81-91.
- KOCH, M. & PLAT, M. (1971). *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C*, **273**, 753-754.